

N° 687.161



Classifié
Brevet mis en lecture le 10-3-1967

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

## BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;*

*Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;*

*Vu le procès-verbal dressé le 20 septembre 1966 à 15 h 45*

*au Service de la Propriété Industrielle;*

### ARRÊTE :

Article 1. -- Il est délivré à la Sté dite: J.R. GEIGY S.A.,  
à Bâle (Suisse),  
repr. par l'Office Parette (Fred. Maes) à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux composés hétérocycliques à  
noyaux condensés et leur préparation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de  
brevet déposée en Suisse le 21 septembre 1965, n° 15.013/65.

Article 2. -- Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 20 mars 1967.

PAR DÉLÉGUÉ SPÉCIAL

Le Directeur Général.

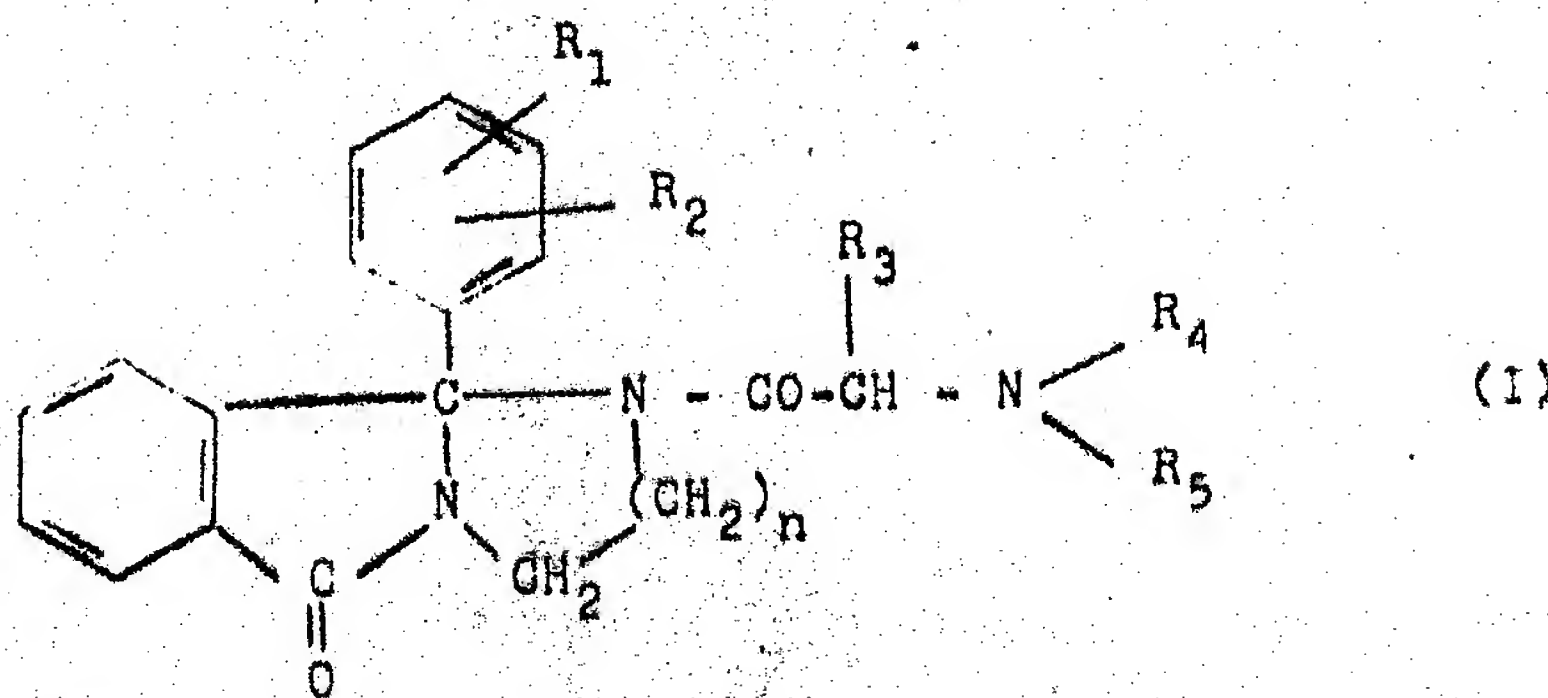
SAle

Nouveaux composés hétérocycliques à noyaux condensés et leur préparation

Priorité : Suisse, le 21 septembre 1965 - N° 12.025/65.

La présente invention a pour objet de nouveaux composés hétérocycliques à noyaux condensés ainsi que leur procédé de préparation.

Les composés répondant à la formule générale I



dans laquelle

$R_1$  et  $R_2$  représentent chacun des atomes d'hydrogène, des groupes alkyles ou alcoxy inférieurs ou des atomes d'halogène,

$R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

$R_4$  et  $R_5$  représentent chacun des groupes alkyles, hydroxyalkyles inférieurs ou benzyles, dont l'un peut être substitué au noyau phényle, au total au plus par deux des groupes suivants, les groupes alkyles et/ou alcoxy inférieurs, hydroxy, d'halogènes ou le groupe méthylène-dioxy ou

$R_4$  et  $R_5$  représentent ensemble avec l'atome d'azote voisin le reste pipéridino, 1-pyrrolidinyle, morpholino ou 4-méthyl-pipérazinyle, tétrahydroisoquinoléine-1-yl ou tétrahydroisoindoline-2-yl et

$n$  représente 1, 2 ou 3

sont inconnus jusque maintenant.

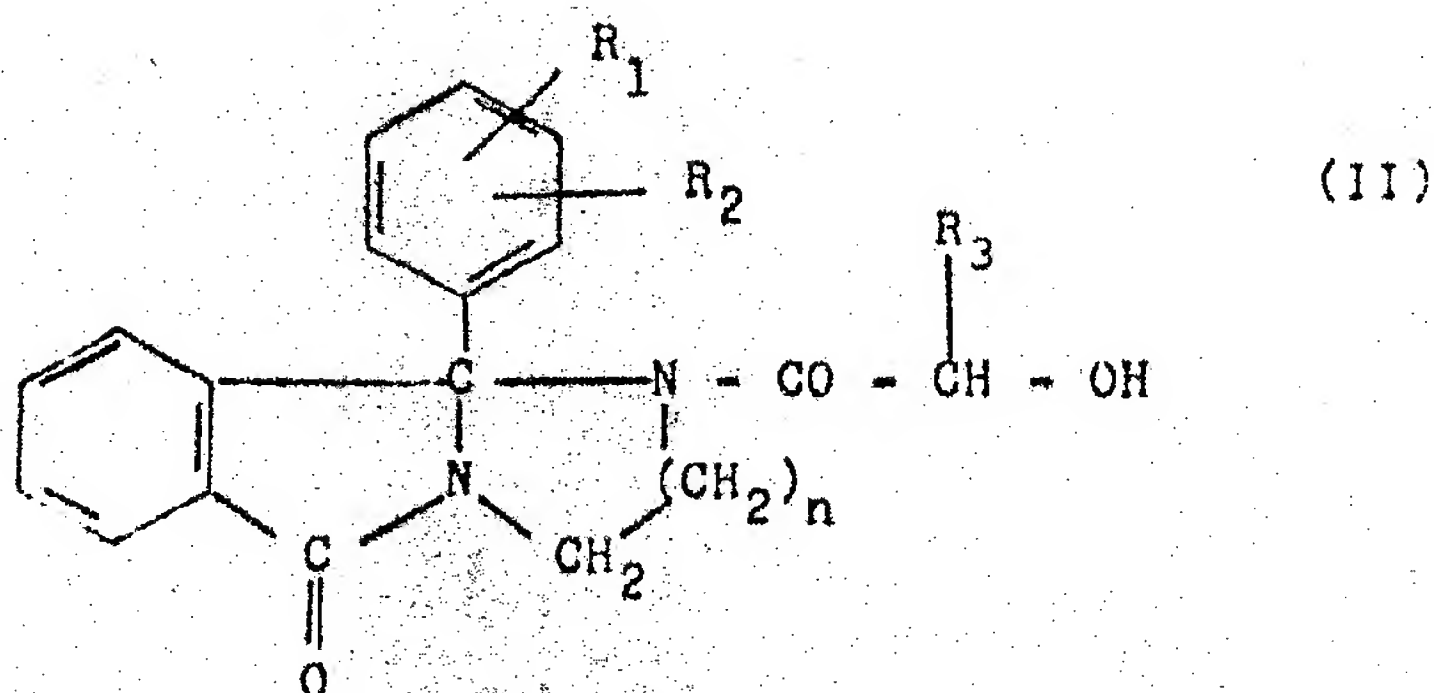
La Demanderesse a trouvé que ces nouveaux composés, leurs sels d'addition avec des acides minéraux et organiques, leurs sels quaternaires ainsi que leurs N-oxydes possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils exercent en particulier, une action anti-inflammatoire, analgésique, hypotensive, spasmolytique, sédative et anti-tussive. Ils peuvent être administrés par la voie perorale, par la voie rectale ou sous forme de solutions aqueuses, par la voie parentérale, par exemple pour le traitement de maladies rhumatismales ou autres maladies inflammatoires, pour calmer et supprimer les douleurs, les irritations dues à la toux et les états d'excitation d'origines diverses.

Dans les composés répondant à la formule générale I et dans les produits intermédiaires apparentés,  $R_1$  et  $R_2$  représentent comme groupes alkyles ou alcoxy inférieurs, par exemple le groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle ou butyle tertiaire ou le groupe méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, isobutoxy<sup>ou</sup> butoxy secondaire et en tant qu'atome d'halogène, par exemple un atome de chlore, de brome ou de fluor. Un groupe alkyle inférieur  $R_3$  est par exemple



le groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle ou isobutyle.  $R_4$  et  $R_5$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent par exemple les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, 2-hydroxy-éthyle, 2-hydroxy-propyle, 3-hydroxy-propyle, 2-hydroxy-1-méthyl-éthyle, 2-hydroxy-butyle, 3-hydroxy-butyle, 4-hydroxy-butyle, 2-hydroxy-1-méthyl-propyle, 3-hydroxy-1-méthyl-propyle, benzyle, o-fluoro-benzyle, m-fluoro-benzyle, p-fluoro-benzyle, m-chloro-benzyle, p-chloro-benzyle, m-méthylbenzyle, p-propyl-benzyle, p-méthoxy-benzyle, p-éthoxy-benzyle, 3,4-diméthoxy-benzyle, 3,4-méthylène-dioxy-benzyle, m-hydroxy-benzyle ou 3-méthoxy-4-hydroxy-benzyle.

On prépare les composés de formule générale I en faisant réagir un ester réactif d'un composé répondant à la formule générale II

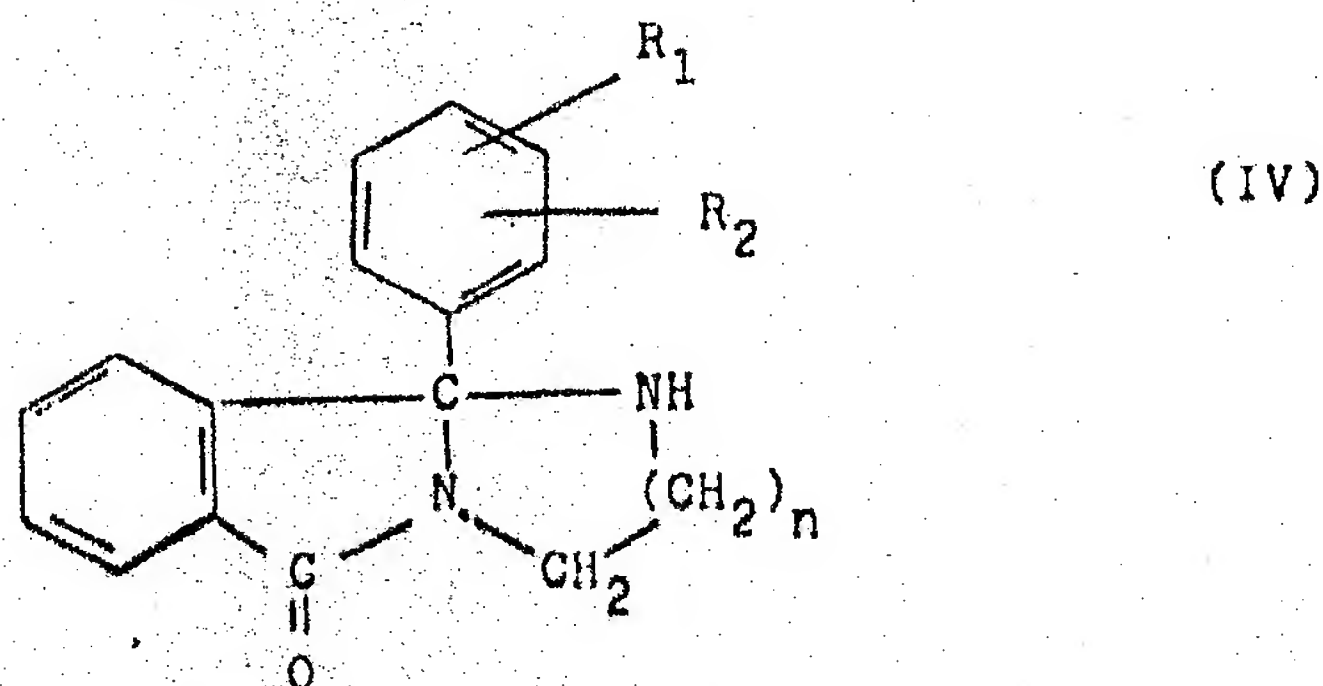


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $n$  ont les significations indiquées sous la formule I, en particulier un halogénure, un ester de l'acide arène-sulfonique ou un ester de l'acide méthane-sulfonique, avec un composé répondant à la formule générale III



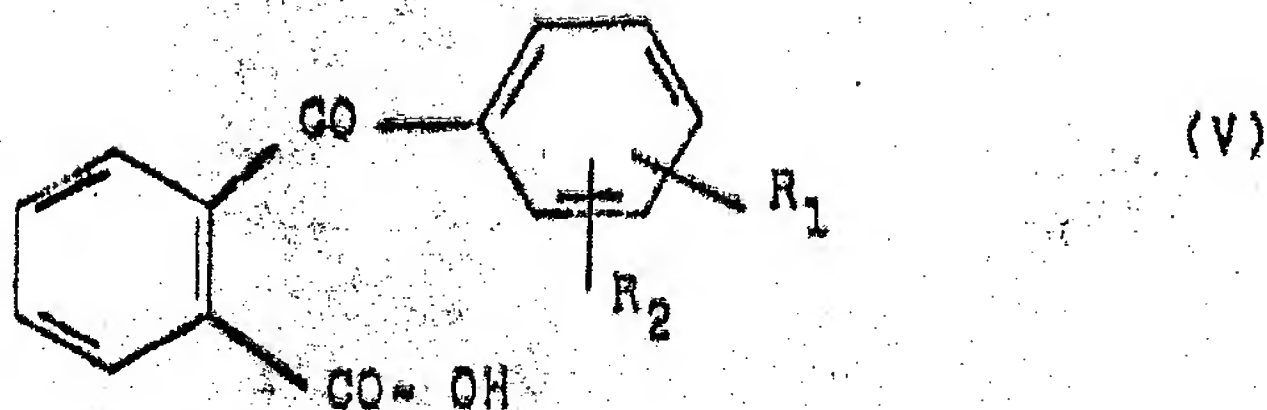
dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$ , indépendamment l'un de l'autre, également ensemble avec l'atome d'azote voisin, ont les significations indiquées sous la formule I, en présence d'un accepteur d'acide et, on transforme, si on le désire, le composé obtenu de formule générale I en un sel avec un acide minérale ou organique, en un sel d'ammonium quaternaire ou en N-oxyde. Les réactions se réaliseront par exemple à la température ambiante ou à des température élevées jusqu'à 120° environ, dans des solvants ou diluants appropriés, comme un excès d'amine, de l'eau, des alcanols, l'éther diéthylique, le dioxanne, le tétrahydrofuranne, le benzène ou le toluène. Comme accepteur d'acide, on utilisera de préférence un excès d'amine de formule générale III, on peut également utiliser une base organique tertiaire, comme la triéthylamine, la diméthylaniline ou la pyridine.

On prépare les corps de départ hétérocycliques, c'est-à-dire les esters réactifs des composés de formule générale II, par exemple en faisant réagir des composés répondant à la formule générale IV



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $n$  ont les significations indiquées sous la formule I, avec des halogénures, en particulier des chlorures ou des bromures ou avec des anhydrides d'acides  $\alpha$ -halogéno-<sup>alcanoïque</sup>,  $\alpha$ -arène-sulfonyl-<sup>alcanoïque</sup> ou  $\alpha$ -méthane-sulfonyloxy-alcanoïque, en présence ou non de solvants ou de diluants

appropriés, comme par exemple le chlorobenzène ou le diméthylformamide, ceci à la chaleur, par exemple à la température d'ébullition du mélange réactionnel. Les composés de formule générale IV se forment par exemple, par chauffage d'acides o-benzoyl-benzoniques répondant à la formule générale V



avec des alcanes-diamines répondant à la formule générale VI



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $n$  ont les significations données sous la formule I, de préférence à des températures de 120-180°, en présence ou/ou de solvants organiques, comme par exemple le chlorobenzène, l'o-dichlorobenzène, le toluène, le xylène, l'alcool amylique.

On transforme les composés de formule générale I selon l'invention éventuellement de manière usuelle en sels d'addition avec des acides minéraux et organiques, en sels d'ammonium quaternaires ou en N-oxydes. Par exemple, on ajoute une solution d'un composé de formule générale I dans un solvant organique avec l'acide désiré comme composant de sel ou avec une solution de celui-ci. On choisit de préférence pour la réaction des solvants organiques dans lesquels le sel qui se forme est difficilement soluble afin de pouvoir le séparer par filtration. De tels solvants sont par exemple l'éthanol, le mélange méthanol et éther diéthylique ou le mélange éthanol et éther diéthylique.

On prépare les sels quaternaires en faisant réagir les composés de formule générale I éventuellement avec des



des halogénures alkyles ou benzyliques inférieurs, en particulier les iodures, les bromures et les chlorures ou avec des ester alkyles inférieurs de l'acide sulfurique ou des acides sulfoniques organiques avec ou sans solvant. D'autre part, on obtient les sels quaternaires et les sels d'addition d'acide à partir d'un ester réactif d'un composé de formule générale II en faisant réagir ce dernier avec un amine répondant à la formule générale IIIa



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont les significations indiquées sous la formule I et  $R_6$  représente l'hydrogène ou un groupe défini pour  $R_4$ .

On prépare les N-oxydes en traitant les composés de formule générale I avec un oxygénant, par exemple le peroxyde d'hydrogène aqueux. L'oxydation se réalise de préférence dans un solvant miscible à l'eau, qui est, dans les conditions réactionnelles, suffisamment stable vis-à-vis de l'oxydant, comme par exemple l'éthanol.

§ Pour les applications thérapeutiques, on peut utiliser, au lieu de bases libres, des sels, <sup>non toxiques</sup> que forment ces composés par addition avec des acides, c'est-à-dire des sels avec des acides, dont les anions, aux doses envisagées sont acceptables du point de vue pharmaceutique. De plus, il est avantageux que les sels à utiliser comme substances actives de médicament cristallisent bien et soient peu hygroscopiques ou ne le soient pas du tout. Comme acides utilisables pour la formation de sels avec des composés de formule générale I on mentionnera par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide méthane-sulfonique, l'acide éthane-sulfonique,

§

l'acide  $\beta$ -hydroxy-éthane-sulfonique, l'acide acétique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide succinique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide phényl-acétique, l'acide mandélique, l'acide embonique.

Les sels quaternaires conviennent également pour les applications thérapeutiques, par exemple les méthohalogénures et les méthosulfates, les éthohalogénures et éthosulfates, les propohalogénures et les butohalogénures ainsi que les N-oxydes des composés de formule générale I selon l'invention.

Les nouveaux composés peuvent être administrés par la voie perorale, rectale ou parentérale. Les doses journalières des bases libres, des sels d'addition d'acide non toxiques, des sels quaternaires ou des N-oxydes de ces composés s'échelonnent pour un patient adulte entre 10 et 1000 mg. Les unités de prise, telles que les dragées, les comprimés, les suppositoires et les ampoules contiennent de préférence 10 - 200 mg de substance active selon l'invention. De plus, on mentionnera également l'utilisation de quantités correspondantes sous formes d'application non unitaires tels que les sirops.

Les unités de prise pour l'administration perorale contiennent comme corps actif, de préférence, 0,1 % à 90 % d'un composé de formule générale I, d'un sel d'addition d'acide non toxique, d'un sel quaternaire ou d'un N-oxyde de ce composé. Pour les préparer on associe le corps actif avec, par exemple, des véhicules solides pulvérulents tels que le lactose, le saccharose, le sorbitol, le mannitol, des amidons, comme la fécule de pomme de terre, l'amidon de maïs ou l'amylopectine, la poudre de laminaire ou la poudre de

8



pulpe d'agrumes, des dérivés de la cellulose ou la gélatine, éventuellement avec addition de lubrifiants, comme le stéarate de magnésium de calcium ou des polyéthylène-glycols (carbowax) de poids moléculaire approprié, et, avec le mélange, on fait des comprimés ou des noyaux de dragées. On enrobe ces derniers, par exemple, avec des solutions concentrées sucrées qui peuvent contenir, en outre, de la gomme arabique, du talc et/ou du bioxyde de titane, ou avec une laque dissoute dans un solvant ou un mélange de solvants volatils. On peut ajouter des colorants à ces enrobages, par exemple, afin de différencier les différents dosages de corps actif.

Comme unités de prise pour l'application rectale on peut envisager, par exemple, des suppositoires constitués d'une association d'un corps actif ou d'un de ses sels avec une matière grasse de base neutre, ou également des capsules de gélatine contenant une association du corps actif ou d'un de ses sels avec des polyéthylène-glycols (carbowax) de poids moléculaire approprié.

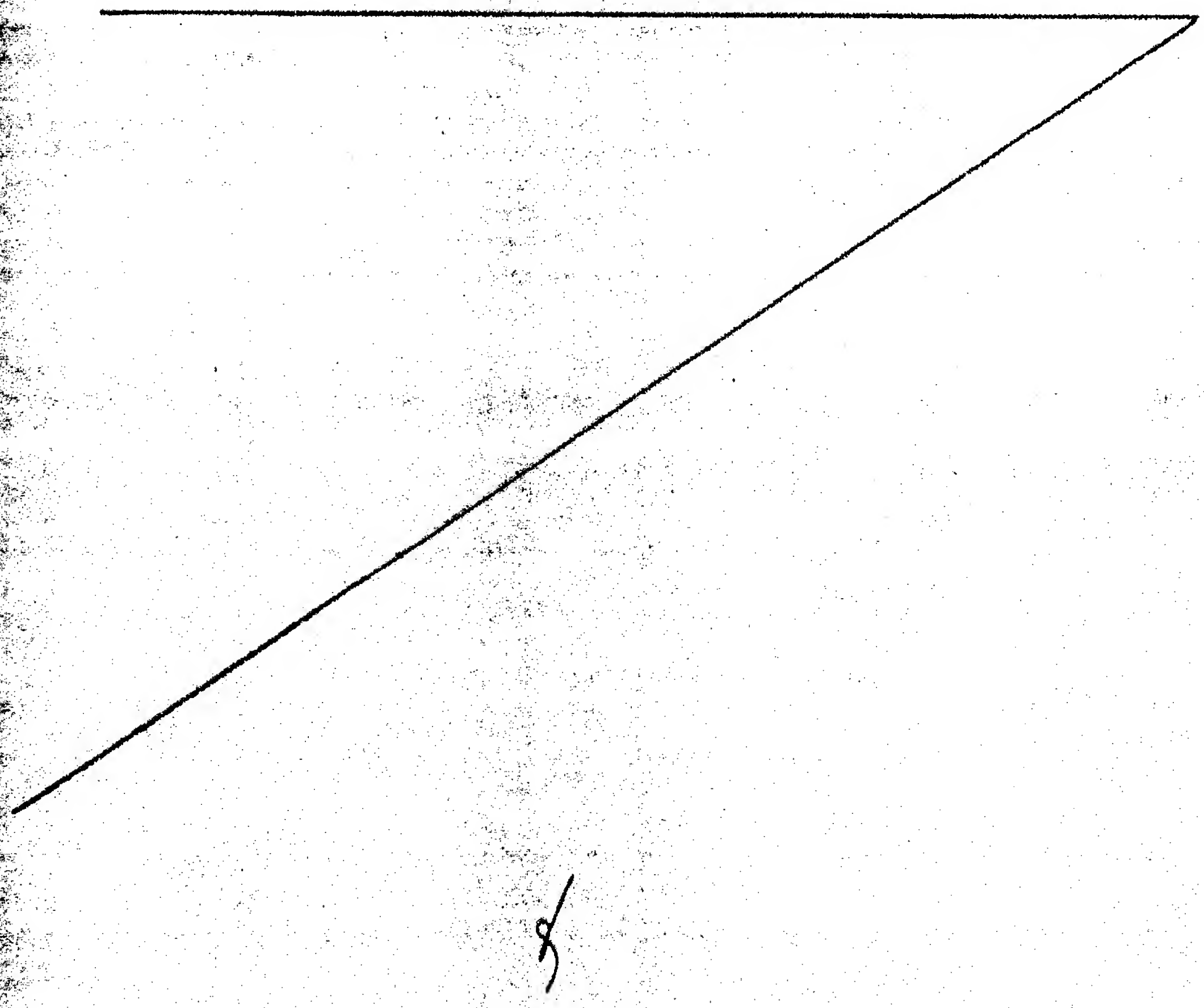
Les ampoules pour l'administration parentérale, en particulier intramusculaire, contiennent de préférence un sel hydrosoluble de corps actif en une concentration comprise, de préférence entre 0,5 - 5 %, éventuellement associé à des stabilisants et à des substances tampons, en solution aqueuse.

#### Préparation de comprimés et de dragées

a) On mélange 1000 g de 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-11b-phényl-1,2,3,4,5-11b-hexahydro-7H-1,3-diazépino[2,1-a]isoindole-7-on avec 351,60 g de lactose et 339,40 g de fécule de pomme de terre, on humidifie le mélange avec une solution alcoolique de 20 g d'acide stéarique et on granule à travers un tamis. Après séchage, on mélange 320 g de fécule de pomme de terre, 400 g de talc, 5,00 g de stéarate de magnésium et 64 g de silice colloïdal et on presse le mélange afin de former 10.000 comprimés pesant chacun 250 mg et contenant 100 mg de corps actif. Les comprimés peuvent être munis d'entailles afin de faciliter un dosage plus précis.

b) On prépare un granulât avec 250 g de 1-(N-méthyl-N-éthyl-glycyl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, 175,90 g de lactose et la solution alcoolique de 10 g d'acide stéarique. Après séchage, on le mélange avec 56,60 g de silice colloïdale, 165g de talc, 20 g de fécule de pomme de terre et 2,50 de stéarate de magnésium et on presse afin de former 10.000 noyaux de dragées. On les enrobe d'un sirop concentré constitué de 502,2<sup>g</sup> de saccharose cristallisé, 6 g de shellac, 10 g de gomme arabique, 0,22 g de colorant et 1,5 g de bioxyde de titane et on sèche. Les dragées pèsent chacune 120 mg et contiennent 25 mg de corps actif.

Les exemples suivants illustrent la préparation des nouveaux composés de formule générale I ainsi que celle des produits intermédiaires qui n'ont pas été décrits jusque maintenant, tout en ne limitant aucunement la portée de l'invention. Les températures sont indiquées en grades Celsius.



Exemple 1

On met en suspension 32,7 g de 1-chloracétyl-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (voir plus bas) dans 20 ml de dioxanne et on ajoute 33 g d'une solution aqueuse à 44 % de diméthylamine, la température augmente de 20° à 40°. Alors que le corps de départ se dissout, il se forme deux phase liquides. On remue le tout 15 minutes et on fait passer ensuite de la vapeur d'eau jusqu'à disparition de l'odeur d'amine. En refroidissant on cristallise la 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]-isoindole-5-one. On la filtre à la trompe à une température de 20°. Après recristallisation dans 150 ml d'eau et 150 ml de méthanol elle fond à 147-150°.

On prépare de manière analogue la 1-(N-éthyl-N-méthyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, point de fusion 120-123°.

On prépare le composés 1-chloroacétyl utilisé dans l'exemple précédent de la manière suivante:

On introduit 22,6 g d'acide o-benzoyl-benzoïque dans 7,2 g d'éthylène-diamine et on chauffe le mélange graduellement à 140°, on distille l'éthylène-diamine en excès et l'eau libérée pendant la réaction. Après avoir remué pendant 2 heures à 140°, on laisse refroidir la masse fondue et on la porte à cristallisation en ajoutant un peu de benzène. Après la recristallisation dans le benzène on obtient la 9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, point de fusion 150-151°.

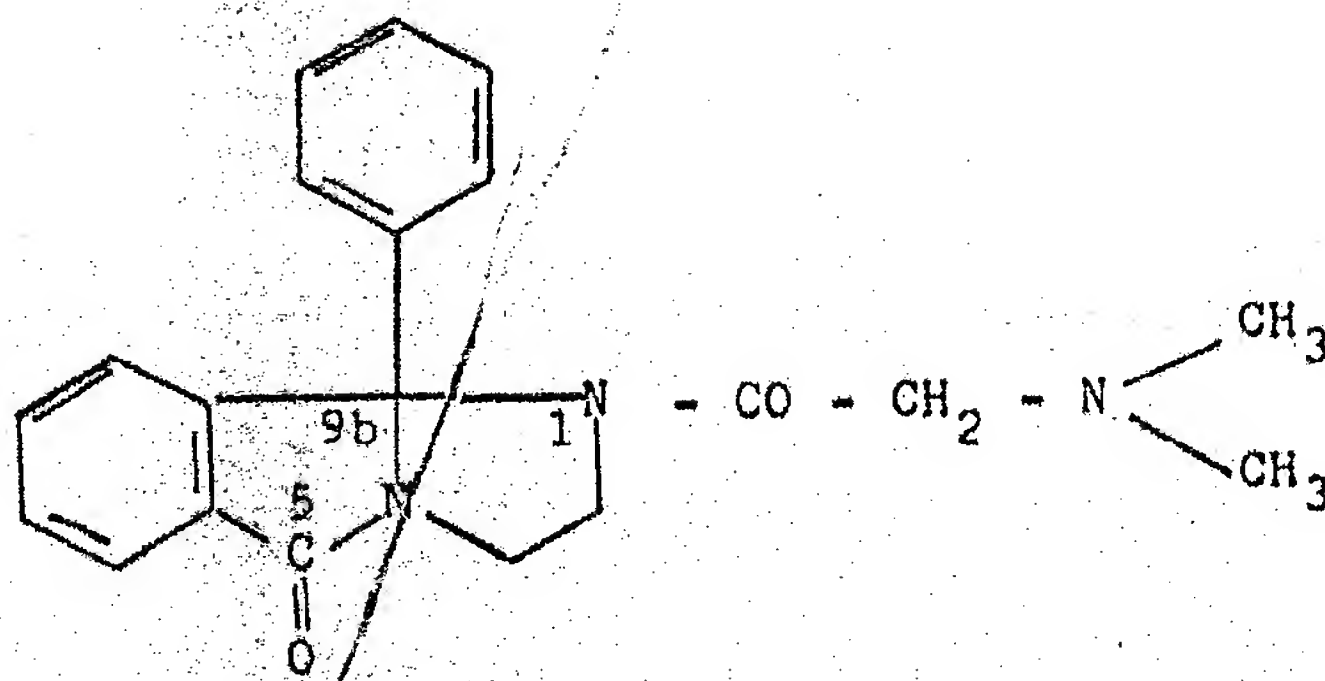
On fait bouillir à reflux 25 g du produit mentionné avec 34,2 g d'anhydride acétique dans 100 ml de chloro-





benzène, ceci pendant 30 minutes. Après évaporation sous vide, on recristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle, on obtient la 1-chloro-acétyl-9-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, point de fusion 156-158°.

Formule structurale du premier produit final de l'exemple 1:



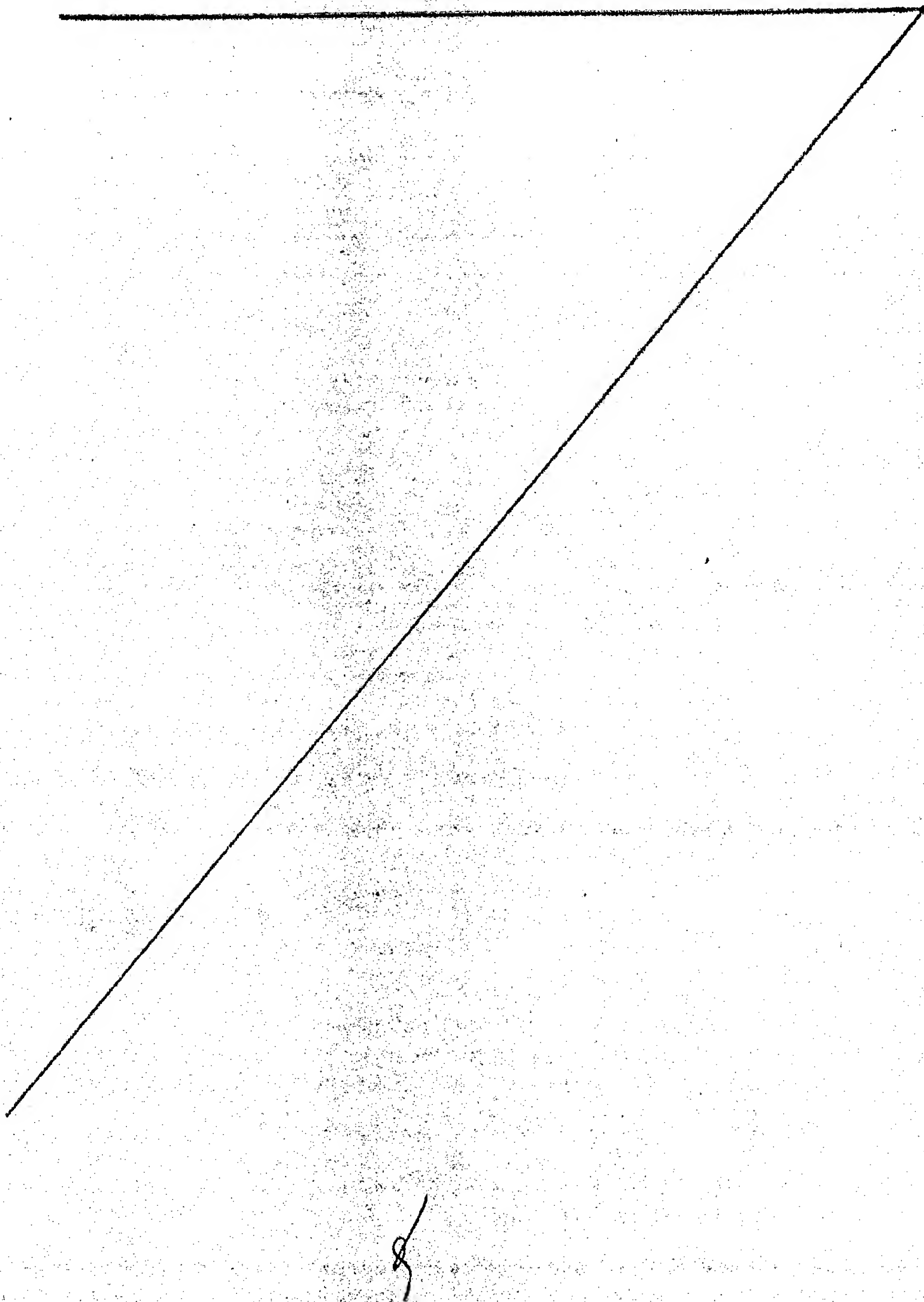
## Exemple 2

On fait bouillir à reflux pendant une heure 32,7 g de 1-chlorométhyl-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (cp. exemple 1, second paragraphe) avec 22 g de diéthylamine 100 % dans 50 ml de dioxanne. Le chlorure de diéthylammonium cristallise en partie. On fait passer de la vapeur d'eau jusqu'à élimination de l'excès d'amine et du dioxanne, alors que le produit brut reste sous forme de résine. Après refroidissement, on ajoute de la lessive de soude jusqu'à ce que la réaction <sup>devienne</sup> alcaline à la phénolphthaléine et on dissout le produit réactionnel en secouant dans 100 ml d'éther. On extrait la solution éthérée à 30° env. avec 30 ml d'acide bromhydrique <sup>binormal</sup>, on lave la solution acide avec 30 ml d'éther frais. Après avoir refroidi jusqu'à une température de 5° env. le bromhydrate de la 1-(N,N-diéthyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one. On le dissout dans 100 ml d'éthanol anhydre et, en ajoutant de l'éther il précipite à nouveau. On obtient ainsi le bromhydrate pur, pt. de fusion 225-229° (avec décomposition).

On prépare de manière analogue:

- a) le chlorhydrate de la 1-(N,N-dipropyl-glycyl)-9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de fusion 227-230°;
- b) le chlorhydrate de la 1-(N-méthyl-N-butyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de fusion 204-206°;

- c) le chlorhydrate de la 1-(N,N-dibutyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de fusion 206-209°;
- d) le chlorhydrate de la 1-(N,N-disopropyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, point de fusion 263-265° (avec décomposition).





Exemple 3

On met en suspension 32,7 g de 1-chloroacétyl-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (cp. exemple 1, sec. paragraphe) avec 50 ml de dioxanne et on ajoute 25,4 g de pyridine. La température monte spontanément à 75°. On maintient la température à 85-90° pendant 10 minutes, on laisse refroidir et on ajoute 200 ml d'eau. Le produit brut précipite à l'état de masse résineuse. On la malaxe avec beaucoup d'eau, puis on la dissout dans de l'acide chlorhydrique dilué, on porte le pH de la solution à 4 et on porte son volume à 2 litres. En ajoutant goutte à goutte de la lessive de soude diluée, la base libre cristallise à nouveau. On la dissout à nouveau dans 90 ml d'acide chlorhydrique normal et on porte son pH à 4. Après quelque temps le chlorhydrate de la 1-(pipéridino-acétyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one précipite à l'état cristallin. Après essorage et recristallisation dans l'éthanol et l'éther on obtient le chlorhydrate pur, pt. de fusion 240-250° (avec décomposition). La base libre fond à 96-99°.

On prépare de manière analogue la 1-(morpholino-acétyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de fusion 86-89° (dans le méthanol).

Exemple 4

On met en suspension 34,1 g de 1-chloroacétyl-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one (v. plus bas) dans 50ml de dioxane et on ajoute 33 g d'une solution aqueuse à 41 % de diméthylamine, la température s'élève de 20° env. à 40° et il se forme deux couches. On chauffe à une température de 25-30° et fait passer de la vapeur d'eau sur le mélange réactionnel jusqu'à élimination complète de la diméthylamine. En se refroidissant la 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one cristallise et on l'essore à 20°.

Après recristallisation dans un mélange de méthanol et d'eau on obtient la base pure, pt. de fusion 172-175°.

On obtient de manière analogue:

- a) la 1-(morpholinoacétyl)-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 169-172° (dans un mélange de méthanol et d'eau);
- b) la 1-(pipéridinoacétyl)-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 182-185°;
- c) la 1-(N,N-diéthyl-glycyl)-10b-phényl-1,3,4,10a-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 101-104°;
- d) la 1-(N-méthyl--N-éthyl-glycyl)-10b-(p-méthoxy-phényl)-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 120-123°;

- e) la 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-10b-(p-méthoxy-phényl)-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 155-157°;
- f) la 1-(N,N-diéthyl-glycyl)-10b-(p-méthoxy-phényl)-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 122-24°.

On obtient les composés 1-chloroacétyles pour la préparation des produits finals cités plus haut de la manière suivante:

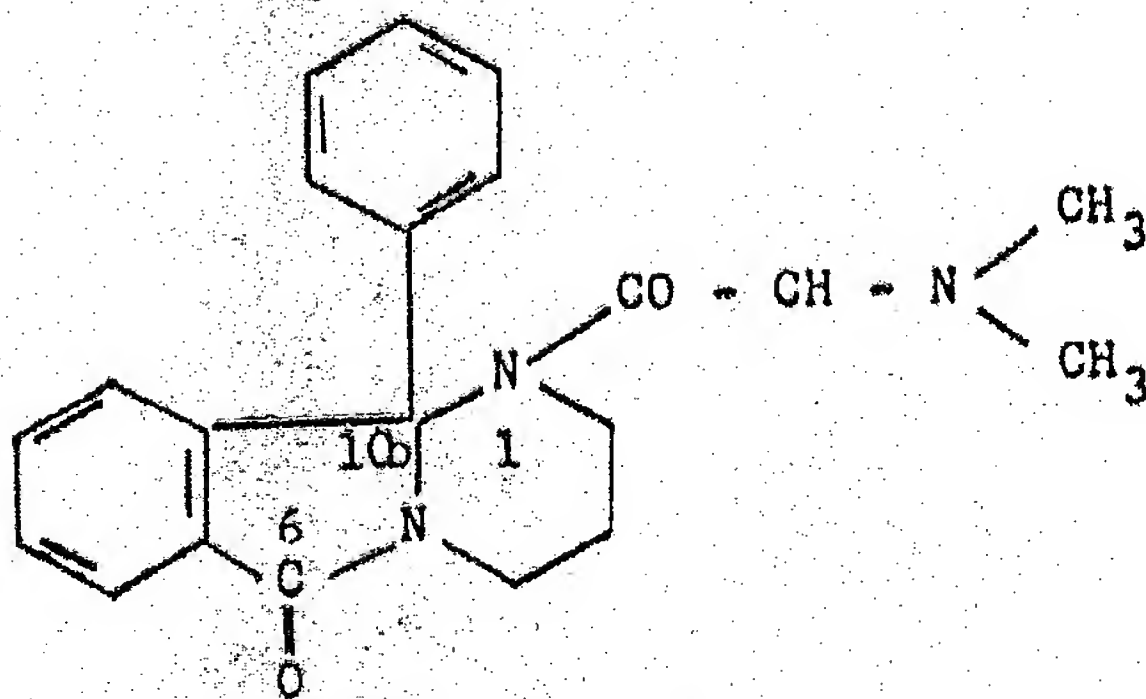
On chauffe pendant une heure à 140° 22,6 g d'acide o-benzoyl-benzoïque et 8,9 g de 1,3-propandiamine et on maintient la température pendant une heure. Après refroidissement, on recristallise le produit brut dans 300 ml env. d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi la 10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 176-177°.

On chauffe pendant 30 minutes à 90-95° 26,4 g de ce composé avec 100 ml de diméthylformamide et 34,2 g d'anhydride chloracétique. On ajoute beaucoup d'eau à la solution et on dissout le produit brut précipité à l'état amorphe dans le benzène. On sèche la solution sur le sulfate de sodium et on l'évapore sous vide. On recristallise le résidu dans un mélange de 20 ml de méthanol et 40 ml de cyclohexane. On obtient la 1-chloroacétyl-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 157°.



On obtient de manière analogue en utilisant l'acide o-(p-anisoyl)-benzoïque, la 10b-(p-méthoxy-phényl)-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 162-163° et à partir de celle-ci la 1-chloro-acétyl-10b-(p-méthoxy-phényl)-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 135-138°.

Formule structurale du premier produit final de l'exemple 4:



Exemple 5

On met en suspension 34,1 g de 1-chloroacétyl-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one (cp. exemple 4, sec, paragraphe) dans 70 ml de dioxanne et on ajoute 30,0 g de 1-méthyl-pipérazine. On chauffe pendant 30 minutes à 95-100° et on maintient cette température pendant 15 minutes. On ajoute à la solution de la lessive de soude et on dissout le produit précipité à l'état graisseux après avoir été refroidi, dans l'éther en secouant à plusieurs reprises. On sèche les solutions étherées sur du sulfate de sodium, puis on évapore.

On recristallise le produit brut vitreux dans 1500 ml de méthylcyclohexane. On obtient la 1-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)-acétyl]-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de fusion 135-137°.

8

Exemple 6

On met en suspension 35,5 g de 1-chloroacétyl-11b-phényl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-1,3-diazépino[2,1-a]isoindole-7-one dans 40 ml de dioxanne et on ajoute 33 g d'une solution aqueuse à 41 % de diméthylamine. On chauffe pendant 30 minutes à 90° et fait passer de la vapeur d'eau sur la solution jusqu'à élimination complète de la diméthylamine. Le produit précipité à l'état grassex cristallise en refroidissant. On le filtre et on le recristallise d'abord dans le méthanol puis dans l'acétate d'éthyle. On obtient la 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-11b-phényl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-1,3-diazépino[2,1-a]isoindole-7-one, pt. de fusion 205-207°.

On obtient de manière analogue:

- a) la 1-(morpholinoacétyl)-11b-phényl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-1,3-diazépino[2,1-a]isoindole-7-one, pt. de fusion 220-223° (dans le méthanol);
- b) la 1-(pipéridinoacétyl)-11b-phényl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-1,3-diazépino[2,1-a]isoindole-7-one, pt. de f. 211-213° (dans le méthanol);
- c) la 1-(N,N-diéthyl-glycyl)-11b-phényl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-1,3-diazépino[2,1-a]isoindole-7-one, pt. de f. 135-141°;
- d) la 1-(N-méthyl-N-éthyl-glycyl)-11b-phényl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-1,3-diazépino[2,1-a]isoindole-7-one, pt. de f. 160-169°.

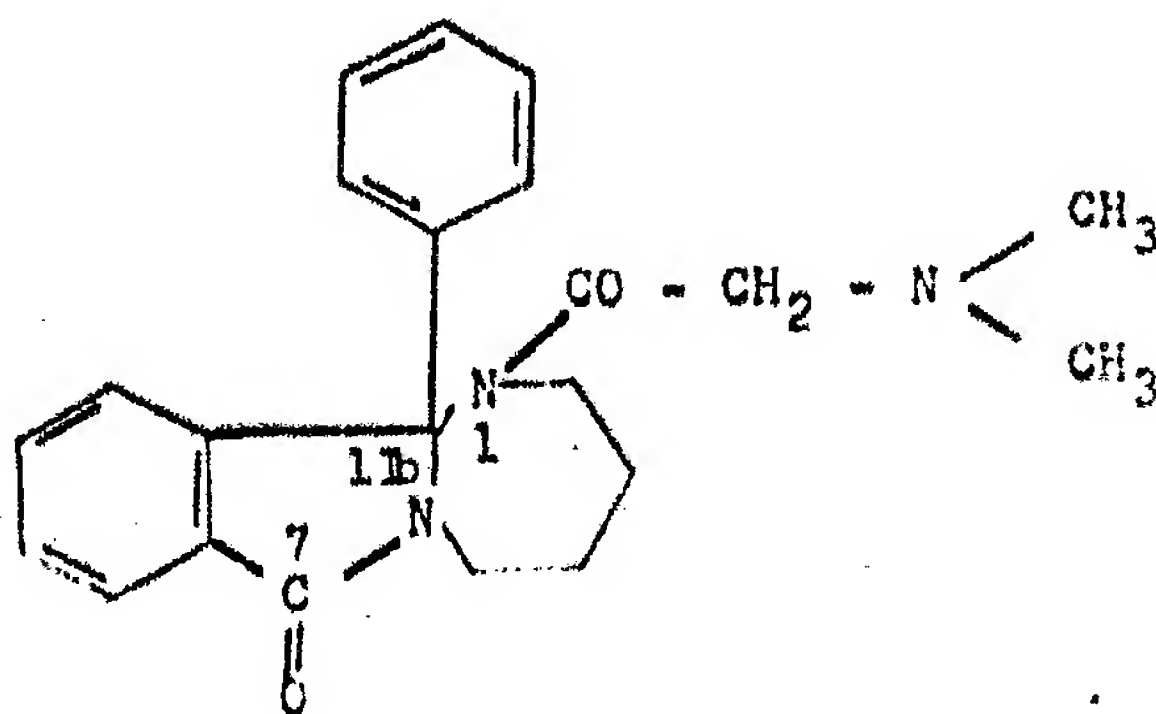
8



On prépare le composé 1-chloracétyle en chauffant pendant 2 heures à 179° 22,6 g d'acide o-benzoyl-benzoïque et 10,1 g de 1,4-butane-diamine avec 100 g d'o-dichlorobenzène, on distille l'eau de la réaction avec un peu d'o-dichlorobenzène. Après évaporation sous vide, on recrystallise le résidu cristallin dans le benzène. On obtient la 11b-phényl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-1,3-diazépino[2,1-a]isoindole-7-one, pt. de f. 180-181°.

On chauffe pendant 30 minutes à 90-95° 27,8 g de ce composé avec 34,2 g d'anhydride chloracétique dans 100 ml de diméthylformamide. On verse la solution ensuite sur 1000 ml d'eau et on essore le produit en partie cristallisé, puis on le recrystallise dans le méthanol. On obtient la 1-chloracétyl-11b-phényl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-1,3-diazépino[2,1-a]isoindole-7-one, pt. de f. 203-207°.

Formule structurale du premier produit final de l'exemple 6:



Exemple 7

On met en suspension 39,9 g de 1-(2-bromo-butyryl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (v. plus bas) dans 50 ml de dioxanne et on ajoute 34 g d'une solution aqueuse à 41 % de diméthylamine. On fait bouillir à reflux pendant 15 minutes le mélange et on le libère de la diméthylamine en excès au moyen de vapeur d'eau. En ajoutant un peu de méthanol on rend le produit précipité à l'état amorphe cristallin et on le recristallise dans du méthanol dilué. On obtient la 1-[2-(diméthylamino)-butyryl]-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 142-144,5°.

De manière analogue on obtient:

- a) la 1-[2-(méthyl-éthyl-amino)-butyryl]-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 108-112° et
- b) la 1-(2-morpholino-butyryl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 120-122°.

On prépare le composé 1-(2-bromo-butyryle) en faisant bouillir à reflux pendant une heure 25 g de 9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (v. sec. paragraphe de l'exemple 1) et 18,5 g de chlorure 2-bromo-butyryle dans 100 ml de chlorobenzène. On lave la solution réactionnelle à plusieurs reprises avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore sous vide. On recristallise le résidu à deux reprises dans le méthanol. On obtient la 1-(2-bromo-butyryl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 161-164°.

g

Exemple 8

On met en suspension 39,9 g de 1-(2-bromo-butyryl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (v. exemple 7, sec. paragraphe) et on fait bouillir à reflux avec 22 g de diéthylamine. On verse la solution sur 500 ml d'eau et on dissout dans l'éther le produit brut précipité à l'état amorphe. On concentre la solution étherée jusqu'à 50 ml env. et on laisse reposer, un peu de 1-crotonyl-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one précipite comme produit secondaire.

On évapore la solution étherée filtrée, on dissout le résidu dans de l'acide bromhydrique binormal et on le refroidit à 0°. Le bromhydrate de la 1-(2-diéthylamino-butyryl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one cristallise. Après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther on obtient le bromhydrate pur, pt. de f. 223-225° (avec décomposition).

8



Exemple 9

On met en suspension 38,5 g de 1-(2-bromo-propionyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (pt. de f. 157-159°, préparation analogue au procédé décrit dans l'exemple 7) dans 50 ml de dioxanne et on ajoute 34 g d'une solution aqueuse à 41 % de diméthylamine. On fait bouillir le mélange à reflux pendant 20 minutes, après refroidissement on dilue avec 500 ml d'éther, on lave avec de l'eau et après avoir séparé l'eau de lavage, on sèche sur du sulfate de sodium et on évapore sous vide. Le produit cristallise en le malaxant avec de l'éther frais. Après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane on obtient la 1-(N,N-diméthylalanyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 139-141°.

On prépare de manière analogue:

- a) la 1-(N-méthyl-N-éthylalanyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 150-153°;
- b) le chlorhydrate de la 1-(N,N-diéthylalanyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de fusion 205-215° (avec décomposition).


Exemple 10

On met en suspension 36,1 g de 1-chloracétyl-9b-(p-chlorophényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (pt. de f. 163-165,5°, voir plus bas) dans 40 ml de dioxanne et après avoir ajouté 34 g d'une solution aqueuse à 41 % de diméthylamine on fait bouillir à reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement, on dilue avec de l'éther et on lave avec de l'eau. On sèche la solution étherée sur du sulfate de sodium et on évapore sous vide. Le produit brut semblable au miel est dissous dans de l'éther anhydre et transformé en chlorhydrate en introduisant de l'acide chlorhydrique. On le recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther. On obtient le chlorhydrate de la 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-9b-(p-chlorophényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, (pt. de décomposition 255° env.).

On prépare de manière analogue:

- a) le chlorhydrate de la 1-(N,N-diéthyl-glycyl)-9b-(p-chlorophényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 225-232° (avec décomposition);
- b) le chlorhydrate de la 1-(N-méthyl-N-éthyl-glycyl)-9b-(p-chlorophényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 213-220° (avec décomposition).

On prépare le composé 1-chloracétyle utilisé pour cet exemple à partir de l'acide o-(p-chlorobenzoyl)-benzoïque en passant par la 9b-(p-chlorophényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 166-168°, de manière analogue au procédé décrit dans l'exemple 1.



Exemple 11

On fait bouillir à reflux pendant 15 minutes 35,6 g de 1-chloracétyl-9b-(p-méthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (ne cristallise pas, v. plus bas) avec 40 ml de dioxanne et 34 g d'une solution aqueuse 241 % de diméthylamine. Après refroidissement, on dilue la solution réactionnelle avec de l'éther, on la lave avec de l'eau et on l'évapore à sécheresse. Le résidu semblable au miel est dissous dans 500 ml d'éther anhydre. Puis on introduit de l'acide chlorhydrique jusqu'à saturation. Le chlorhydrate de la 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-9b-(p-méthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one cristallise immédiatement. On le recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther, pt. de fusion 240-243° (avec décomposition).

On prépare de manière analogue:

- a) le chlorhydrate de la 1-(N-méthyl-N-éthyl-glycyl)-9b-(p-méthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 225-228° (avec décomposition);
- b) le chlorhydrate de la 1-(N,N-diéthyl-glycyl)-9b-(p-méthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 210-220° (avec décomposition);
- c) le chlorhydrate de la 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-9b-(p-éthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 225-230° (avec décomposition);
- d) le chlorhydrate de la 1-(N-méthyl-N-éthyl-glycyl)-9b-(p-éthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 230° (avec décomposition);



e) le chlorhydrate de la 1-(N,N-diéthyl-glycyl)-9b-(p-éthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 220° (avec décomposition).

On obtient les corps de départ, pour la préparation des composés précédemment mentionnés, de manière analogue à la suite de réactions décrites dans l'exemple 1, à partir de l'acide o-(p-anisoyl)-benzoïque ou l'acide o-(p-éthoxybenzoyl)-benzoïque et l'éthylène-diamine en passant par la 9b-(p-méthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 160-161° ou par la 9b-(p-éthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 158-159°. La 1-chloracétyl-9b-(p-éthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one comme corps de départ immédiat pour les composés cités sous c), d) et e) fond à 132-135°.

5

Exemple 12

On dissout 35,5 g de 1-chloracétyl-9b-(3,4-xylyl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one dans 40 ml de dioxanne et après avoir ajouté 34 g d'une solution aqueuse à 41 % de diméthylamine on fait bouillir à reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement, on dilue avec 100 ml d'éther et on lave la solution avec de l'eau. La 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-9b-(3,4-xylyl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 157-160° dans l'éthanol.

On prépare de manière analogue:

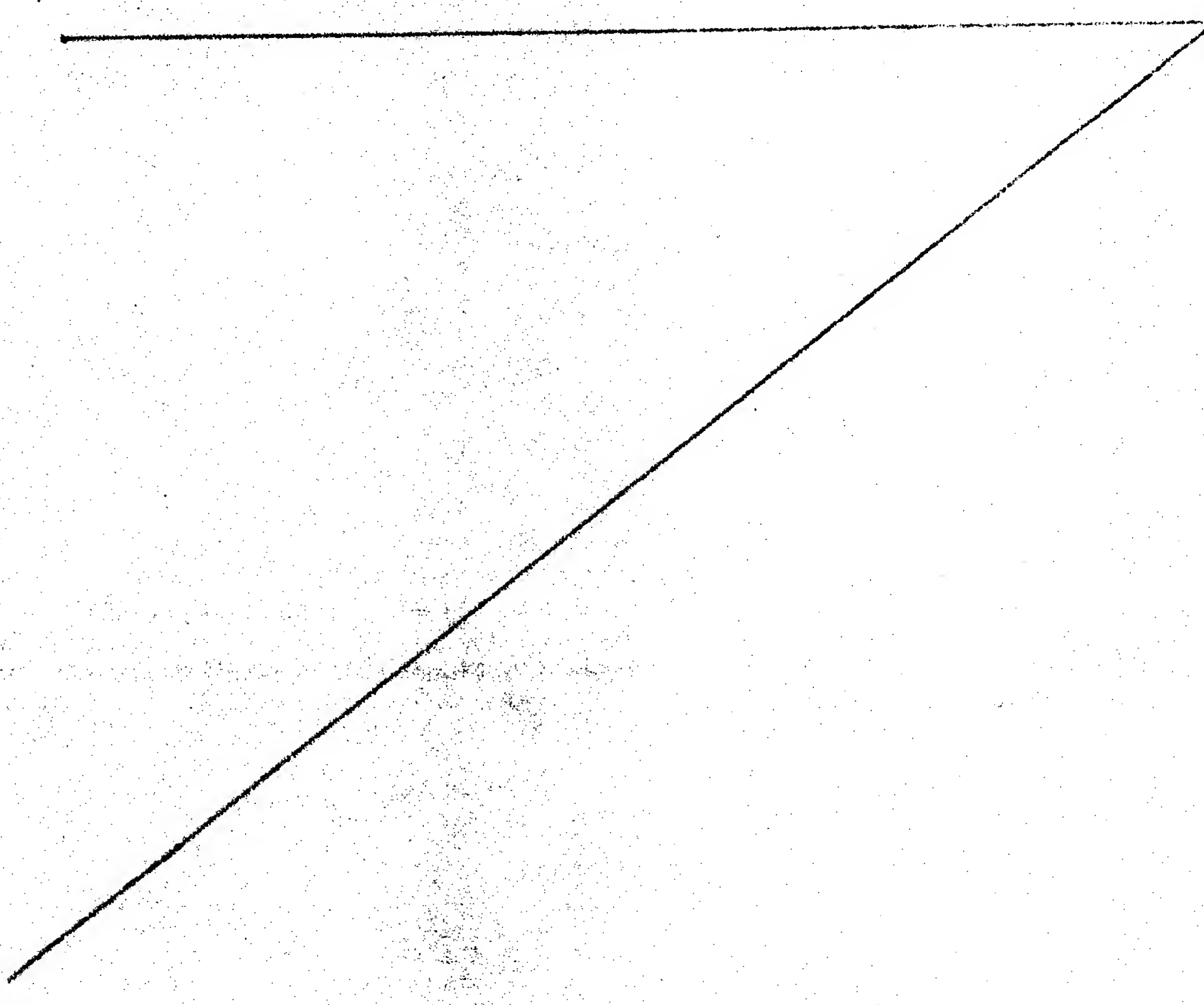
- a) le chlorhydrate de la 1-(N-méthyl-N-éthyl-glycyl)-9b-(3,4-xylyl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 230-235° (avec décomposition) et
- b) le chlorhydrate de la 1-(N,N-diéthyl-glycyl)-9b-(3,4-xylyl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 230-235° (avec décomposition).

On prépare le composé 1-chloracétyle utilisé comme corps de départ, de manière analogue à la suite de réactions décrites dans l'exemple 1, à partir de l'acide o-(3,4-xyloyl)-benzoïque et de l'éthylène-diamine en passant par la 9b-(3,4-xylyl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 149-152°.

5

Exemple 13

On dissout 34,1 g de 1-chloracétyl-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one (cp. exemple 4) dans 25 ml de dioxanne et on ajoute 22,5 g de 2-méthylamino-éthanol. On chauffe à 90-100° pendant 15 minutes et on évapore sous vide. On lave le résidu amorphe avec de l'eau et on le dissout dans l'acétate d'éthyle. On sèche la solution sur du sulfate de sodium et on concentre. Le produit brut qui cristallise lentement est d'abord recristallisé dans l'acétate d'éthyle, puis dans un mélange de benzène et d'hexane. On obtient la 1-[N-(2-hydroxy-éthyl)-N-méthyl-glycyl]-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de f. 114-117°.



8




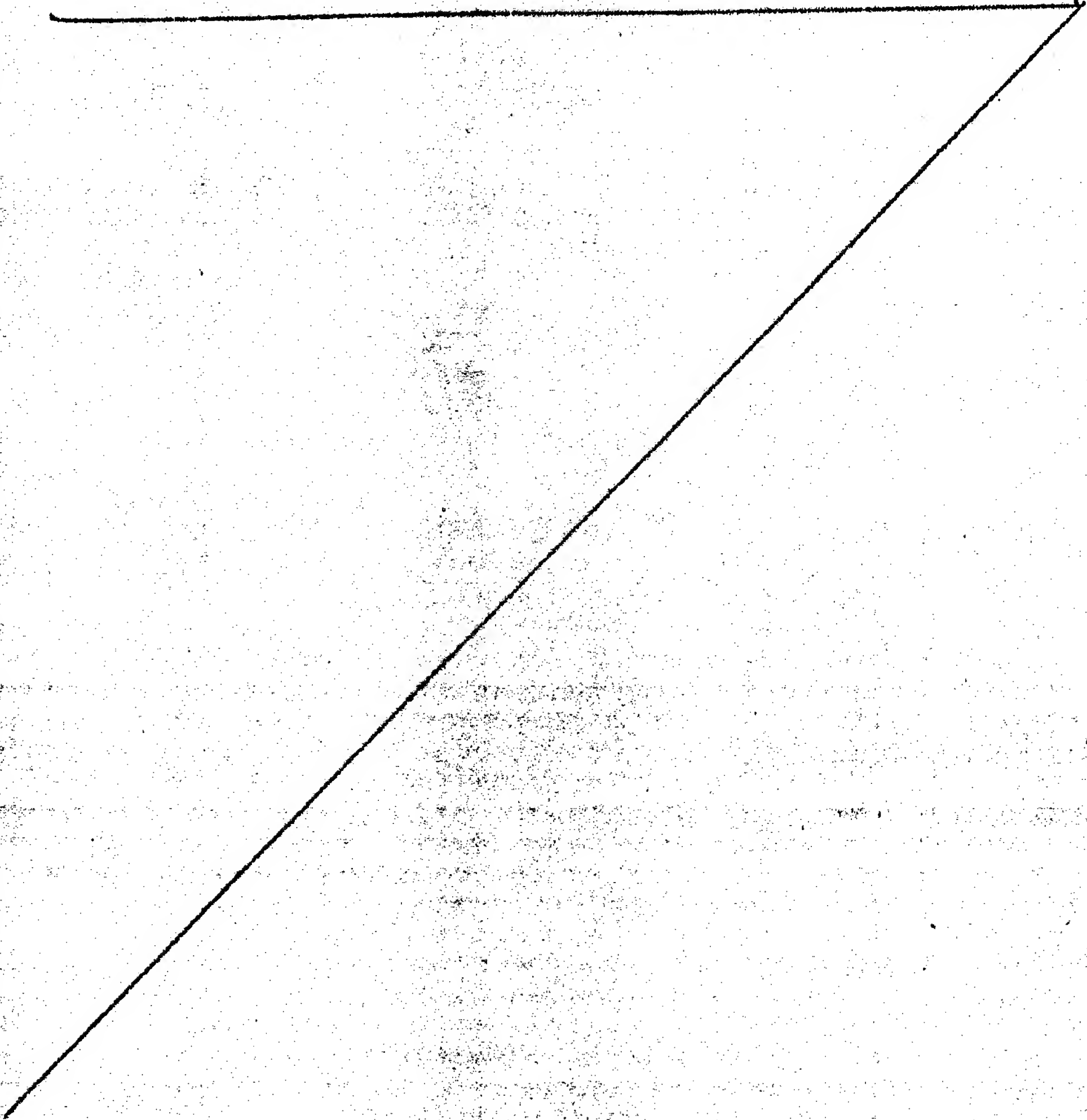

Exemple 14

On chauffe à 100° 32,7 g de chloracétyl-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (préparation voir l'exemple 1) avec 40,5 g de N-éthyl-benzylamine et 40 ml de dioxanne. On laisse refroidir après 15 minutes et on extrait avec 20 ml d'eau et 300 ml d'éther. En concentrant, la 1-(N-éthyl-N-benzyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one cristallise de la couche étherée, pt. de fusion 126-128° (dans l'acétate d'éthyle et l'hexane).

On prépare de manière analogue:

- a) la 1-(N-méthyl-N-benzyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 157-159°;
- b) la 1-[N-éthyl-N-(p-chloro-benzyl)-glycyl]-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one;
- c) la 1-[N-méthyl-N-(p-chloro-benzyl)-glycyl]-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 112-115°;
- d) la 1-[N-méthyl-N-(p-méthoxy-benzyl)-glycyl]-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 117-120°;
- e) le chlorhydrate de la 1-[N-éthyl-N-(p-méthoxy-benzyl)-glycyl]-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 254° avec décomposition;
- f) la 1-(N-propyl-N-benzyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 117-119°;
- g) la 1-(N-éthyl-N-benzyl-glycyl)-9b-(p-chlorophényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 95-100°;
- h) le chlorhydrate de la 1-(N-méthyl-N-benzyl-glycyl)-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 193-195° (décomposition);

- l) le chlorhydrate de la 1-(N-éthyl-N-benzyl-glycyl)-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one; pt. de f. 223-225° (décomposition) ;
- k) le chlorhydrate de la 1-[N-méthyl-N-(p-méthoxy-benzyl)-glycyl]-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one; pt. de f. 218-220° (décomposition) ;
- l) le chlorhydrate de la 1-[N-éthyl-N-(p-méthoxy-benzyl)-glycyl]-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one; pt. de f. 179-180°;
- m) le chlorhydrate de la 1-[N-méthyl-N-(p-chloro-benzyl)-glycyl]-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one; pt. de f. 197-198°;
- n) le chlorhydrate de la 1-[N-éthyl-N-(3,4-diméthoxy-benzyl)-glycyl]-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one;
- o) le chlorhydrate de la 1-(N-propyl-N-benzyl-glycyl)-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one; pt. de f. 230-232° (décomposition) ;
- p) le chlorhydrate de la 1-[N-méthyl-N-(3,4-diméthoxy-benzyl)-glycyl]-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one;
- q) le chlorhydrate de la 1-[N-éthyl-N-(3,4-méthylène-dioxy-benzyl)-glycyl]-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one;
- r) le chlorhydrate de la 1-(N-éthyl-N-benzylalanyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one; pt. de f. 196-198°;
- 

- s) la 1-[N-éthyl-N-(3,4-diméthoxy-benzyl)-glycyl]-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one;
- t) la 1-[N-méthyl-N-(p-méthoxy-benzyl)-glycyl]-9b-(p-méthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 130-131°;
- u) le chlorhydrate de la 1-[N-méthyl-N-(3,4-méthylène-dioxy-benzyl)-9b-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one, pt. de f. 192-193°.
- 
- 



Exemple 15

On dissout 34,0 g de 1-chloracétyl-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one (préparation voir exemple 4) dans 40 ml de dioxanne et on chauffe à 100° pendant 10 minutes avec 36,3 g de N-méthylbenzylamine. Après refroidissement, on l'extrait avec 20 ml d'eau et 300 ml d'éther. A partir de la phase étherée, on isole en concentrant la 1-(N-méthyl-N-benzyl-glycyl)-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de f. 126-127,5° (dans l'acétate d'éthyle et l'hexane).

On prépare de manière analogue:

la 1-(N-éthyl-N-benzyl-glycyl)-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de f. 141-144°.

Exemple 16

a) On dissout 33,5 g de 1-(N,N-diméthyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (préparation selon l'exemple 1) dans 500 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute à la température ambiante 100 g de iodure de méthyle. Le sel d'ammonium quaternaire précipite immédiatement sous forme huileuse et cristallise en le lavant avec de l'hexane, pt. de f. 233° avec décomposition.

b) On obtient le méthochlorure en faisant réagir 32,7 g de 1-chloracétyl-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one avec une solution de 50 ml de triméthylamine dans 500 ml d'éther.

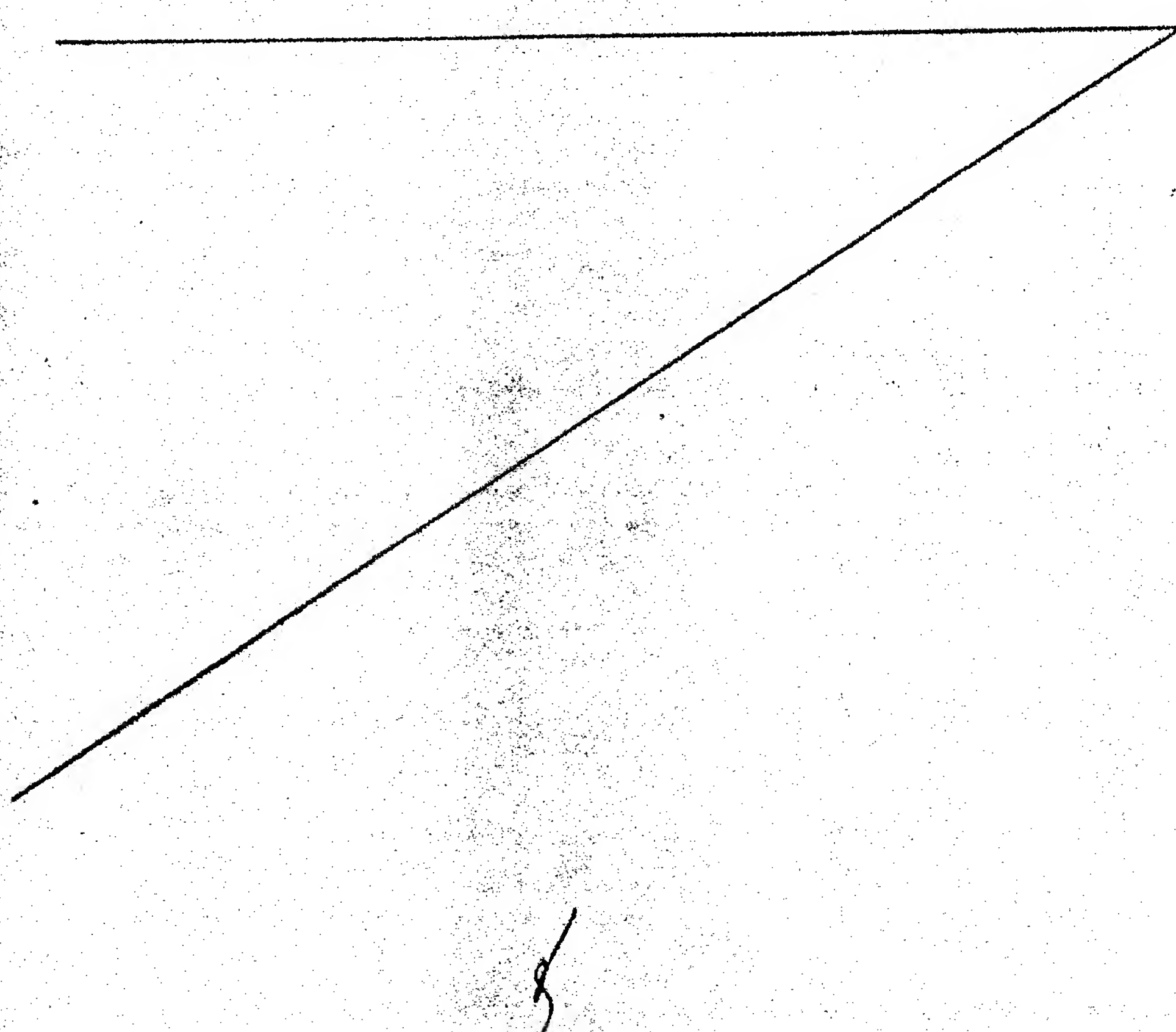
3

Exemple 17

On dissout 34,1 g de 1-chloracétyl-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one dans 50 ml de dioxanne et on chauffe à 90° pendant 1 heure avec 36 g de N-méthyl-diéthanolamine. Après refroidissement, le produit brut précipite dans l'éther de pétrole et recristallise dans l'alcool. On obtient ainsi le méthochlorure de la 1-(N,N-bishydroxy-éthyl-glycyl)-10b-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-one, pt. de décomposition à 200°.

Exemple 18

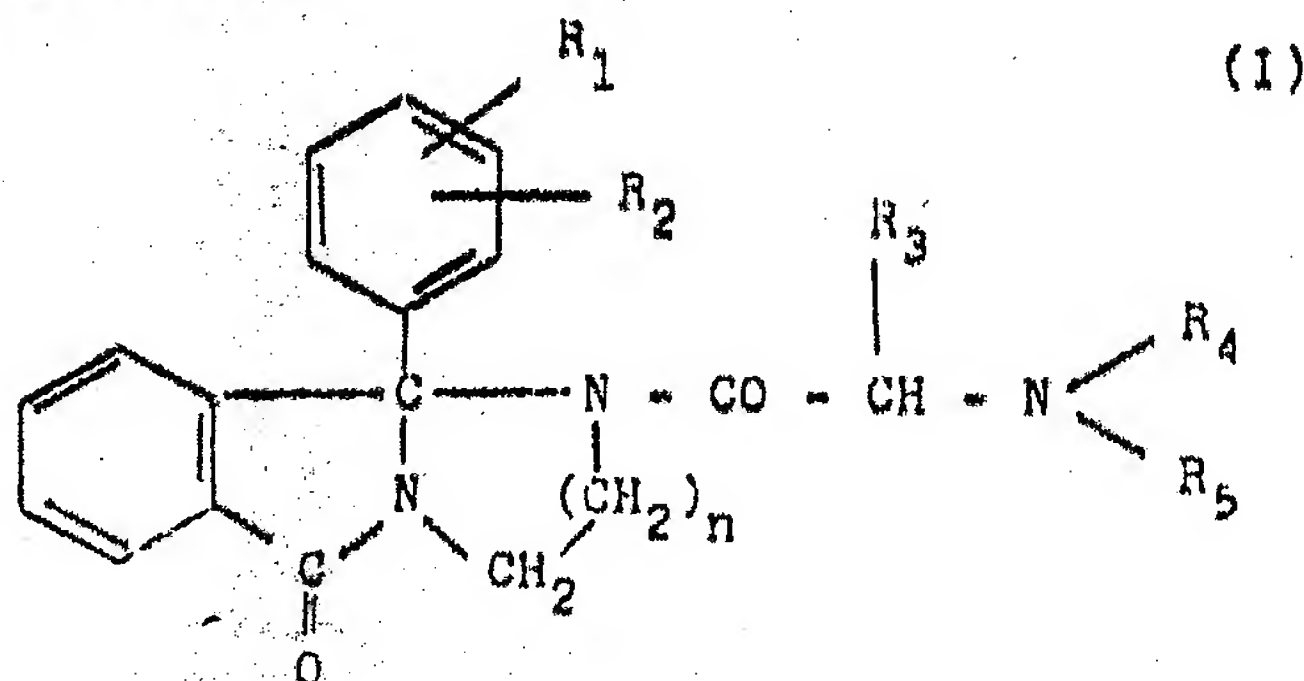
On dissout 36,3 g de 1-(N,N-diéthyl-glycyl)-9b-phényl-1,2,3,9b-tétrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-5-one (voir exemple 1) dans 250 ml d'éthanol et on ajoute 12 ml d'une solution aqueuse à 28 % de peroxyde d'hydrogène. On fait bouillir le mélange à reflux pendant 2 heures. En concentrant avec précaution le N-oxyde cristallise.



R E S U M E  
\*\*\*\*\*

La présente invention comprend notamment:

1. A titre de produits industriels nouveaux, les composés hétérocycliques à noyaux condensés répondant à la formule générale I



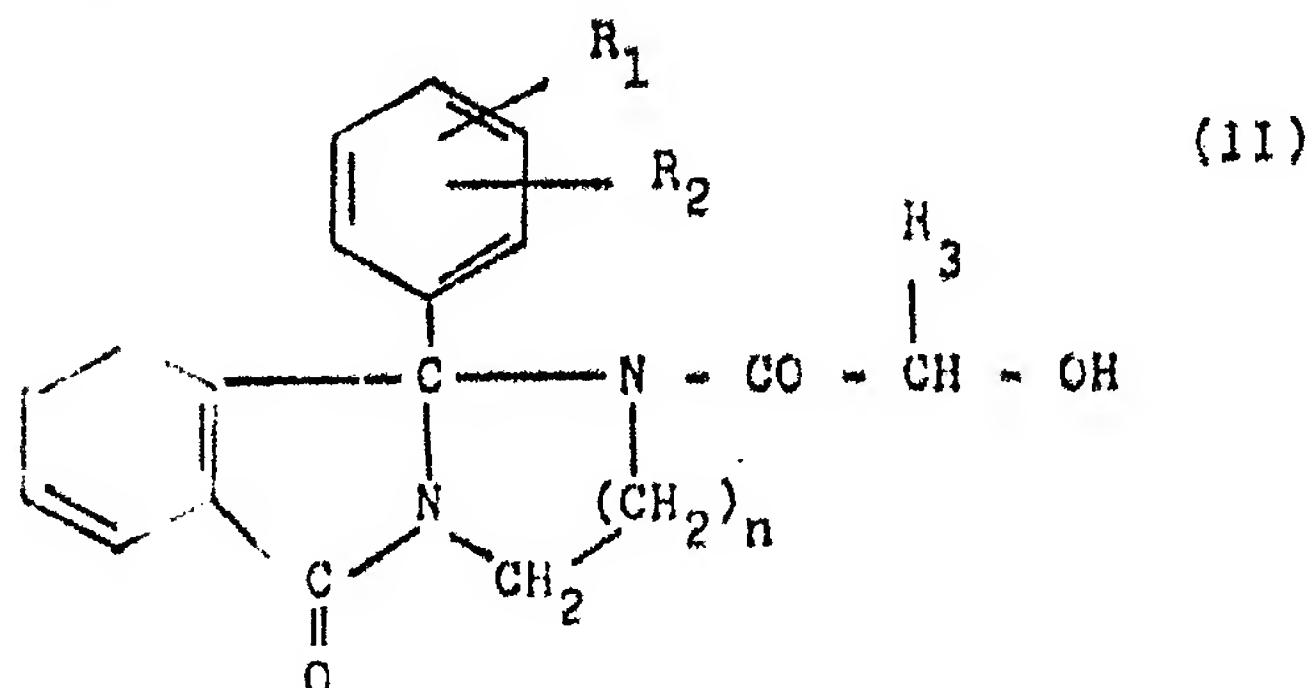
dans laquelle

- $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun des atomes d'hydrogène, des des groupes alkyles ou alcoxy inférieurs ou des atomes d'halogène,
- $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur
- $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun des groupes alkyles, hydroxyalkyles inférieurs ou benzyles, dont l'un peut être substitué au noyau phényle, au total au plus par deux des groupes suivants, les groupes alkyles et/ou alcoxy inférieurs, hydroxyles, d'halogènes ou le groupe méthylène-dioxy ou
- $R_4$  et  $R_5$  représentent ensemble avec l'atome d'azote voisin le reste pipéridino, 1-pyrrolodinyne, morpholino ou 4-méthyl-pipérazinyle, tétra-hydro-isoquinoléine-1-yl ou tétra-hydro-isoindoline-2-yl et
- $n$  représente 1, 2 ou 3.



ainsi que leurs sels d'addition avec des acides minéraux et organiques, leurs sels quaternaires et leurs N-oxydes.

2. Un procédé de préparation des composés de formule générale I spécifiés sous 1., procédé selon lequel on fait réagir un ester réactif d'un composé répondant à la formule générale II



dans laquelle

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $n$  ont les significations indiquées sous la formule I, avec un composé répondant à la formule générale III



dans laquelle

$\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$ , indépendamment l'un de l'autre, ou ensemble avec l'atome d'azote voisin, ont les significations indiquées sous la formule I, en présence d'un accepteur d'acide et, on transforme, si on le désire, le composé obtenu de formule générale I en un sel avec un acide minéral ou organique, en un sel quaternaire ou en un N-oxyde.

3. Un mode d'exécution du procédé spécifié sous 2., selon lequel on prépare les sels d'addition d'acide et les sels quaternaires des composés de formule I en faisant réagir un ester réactif de formule générale II avec un compe-

8

sé répondant à la formule générale IIIa



dans laquelle

$R_4$  et  $R_5$  indépendamment l'un de l'autre ou ensemble avec l'atome d'azote voisin, ont les significations indiquées sous la formule I et

$R_6$  représente l'hydrogène ou un groupe défini pour  $R_4$ .

Bruxelles, le 20 septembre 1966.

P.Pon. Société : J.R. GEIGY S.A.

Pr. Office PARETTE (Fred. Maes).

*J. Haene*